


1 / 1 DWPI - ©Thomson Derwent

- AN - 1989-274524 [38]
 XA - C1989-121586
 TI - New phthalide derivs. - useful as prostaglandin f2 alpha inhibitors
 DC - B02
 PA - (TSUR) TSUMURA & CO
 NP - 1
 NC - 1
 PN -  JP01199958 A 19890811 DW1989-38 8p *
 AP: 1987JP-0182228 19870723
 PR - 1987JP-0182228 19870723
 IC - A61K-031/34 C07D-307/88
 AB - JP01199958 A
 Phthalide derivs. (I) are new. In (I) (R1 is H or methoxy; R2' is H when R2 is n-butyl, or R2' is n-butyl when R2 is H, provided that (I) when R1 and R2 are both H and R2' is n-butyl is excluded).
 Prod'n. of phthalide derivs. (I) comprises reducing cpd. II where R3 = n-butyl with an asymmetric reducing agent. Examples of the asymmetric reducing agents are optically active phosphine-rhodium complex, modified nickel and modified lithium aluminum hydride. The phosphine-rhodium complex includes (Rh(R,S)BPPFOH)ClO4 and (Rh(BPPM)Cl). The modified nickel can be (1) Raney-Ni catalyst prepd. by modification with optically active tartaric acid and NaBr or (2) Ni-Pd-diatomaceous earth catalyst prepd. by modification with optically active tartaric acid. The modified lithium aluminum hydride can be prepd. by partial decomposition of LiAlH4 with (-)-N-methylephedrine, (+)-N-methylephedrine, (S)-2-(2,6-xylidinomethyl) pyrrolidine, (R)-2-(2,6-xylidinomethyl) pyrrolidine, (S)-2,2'-dihydroxy-1," -binaphthyl or (R)-2,2'-dihydroxy -1,1'-binaphthyl. The reduction is effected in an ether solvent (e.g. diethyl ether, THF) below -78 deg.C.
 USE - (I) are useful as prostaglandin F2alpha inhibitors and can be administered orally or parenterally in the form of tablets, capsules, granules, injections or suppositories. (0/0)
 MC - CPI: B06-A01 B12-G01 N02-C01 N02-E N05-C N05-E01 N06-C
 UP - 1989-38

Search statement 3

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1 / 1 FAMPAT - ©QUESTEL-ORBIT - image

FAN - 20042761229519

PN -  JP1199958 A 19890811 [JP01199958]

STG: Doc. Laid open to publ. Inspec.

AP : 1987JP-0182228 19870723

TI - NOVEL PHTHALIDE DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION

PA - TSUMURA & CO

PA0 - (A) TSUMURA & CO

IN - OGAWA YOSHIMITSU; CHIN MASAO; HOSAKA KUNIO; KUBOTA KIYOSHI

PR - 1987JP-0182228 19870723

IC - A61K-031/34 C07D-307/88

AB - (JP01199958)

NEW MATERIAL: A compound of formula I (R(sub 1) is H, methoxy, when R(sub 2) is n-butyl, R(sub 2)' is H; when R is H, R(sub 2)' is n-butyl; where the case where R(sub 2) is H and R(sub 2)' is n-butyl is excluded).

EXAMPLE: (R)-(+)-3-Buthylphthalide.

USE: A drug having an action to inhibit prostaglandin F2.alpha..

PREPARATION: A compound of formula II (R(sub 3) is n-butyl) is reduced using an asymmetric reducing agent such as an optically active phosphine-rhodium complex) in a solvent such as THF at a temperature lower than -78 deg.C to give a compound of formula I. The compound of formula II is obtained by allowing commercially available phthalic or 3-methoxyphthalic anhydride to react with an alkylcadmium reagent, in an organic solvent and methylating the carboxyl group of the product.

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio

UP - 2000-08

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-199958

⑬ Int. Cl.⁴
C 07 D 307/88
// A 61 K 31/34

識別記号
AEL

庁内整理番号
7252-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)8月11日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全8頁)

⑮ 発明の名称 新規なフタリド誘導体およびその製造方法

⑯ 特 願 昭62-182228

⑰ 出 願 昭62(1987)7月23日

⑱ 発 明 者	小 川	義 光	茨城県稲敷郡阿見町吉原3586	株式会社津村順天堂内
⑲ 発 明 者	陳	政 雄	茨城県稲敷郡阿見町吉原3586	株式会社津村順天堂津村研 究所内
⑲ 発 明 者	穂 坂	邦 男	茨城県稲敷郡阿見町吉原3586	株式会社津村順天堂津村研 究所内
⑲ 発 明 者	久 保 田	潔	茨城県稲敷郡阿見町吉原3586	株式会社津村順天堂津村研 究所内
⑳ 出 願 人	株式会社ツムラ		東京都中央区日本橋3丁目4番10号	

明 細 書

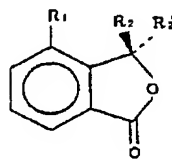
(2) 式 II

1. 発明の名称

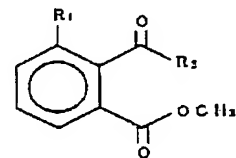
新規なフタリド誘導体およびその製造方法

2. 特許請求の範囲

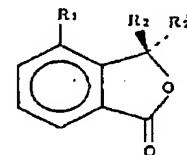
(1) 式 I



(式中、R₁は水素原子またはメトキシ基を示し、
R₂がn-ブチル基のときR₂'は水素原子を示し、
R₂が水素原子のときR₂'はn-ブチル基を示す。
ただし、R₁およびR₂が水素原子であり、R₂'
がn-ブチル基である場合を除く。)
で表されるフタリド誘導体。



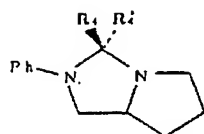
(式中、R₁は水素原子またはメトキシ基を示し、
R₂はn-ブチル基を示す。)
で表される化合物を不斉還元試薬によって、還元
することを特徴とする式 I



(式中、R₁は水素原子またはメトキシ基を示し、
R₂がn-ブチル基のときR₂'は水素原子を示し、
R₂が水素原子のときR₂'はn-ブチル基を示す。
ただし、R₁およびR₂が水素原子であり、R₂'
がn-ブチル基である場合を除く。)


で表されるフタリド誘導体の製造方法。

(3)式III

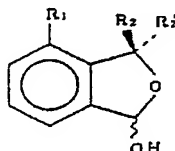


III

(R₁が  のとき R₁'は水素原子を示し、

R₁が水素原子のとき R₁'は  を示し、R₁は水素原子またはメトキシ基を示す。)

で表される化合物に塩基の存在下、n-ブチルアルデヒドを作用させ、さらに酸を作用させて、式IV

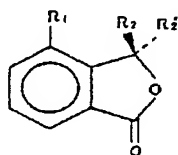


IV

加川芎辛夷等に配剤されている漢薬である。

本発明者等は、この川芎に含まれる成分の一つであるフタリドに着目し、鋭意研究を重ねた結果、プロスタグランジンF₂α阻害作用を有するフタリド誘導体の合成に成功し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、式I



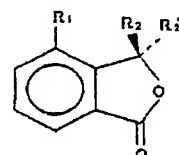
I

(式中、R₁は水素原子またはメトキシ基を示し、R₁がn-ブチル基のとき R₁'は水素原子を示し、R₁が水素原子のとき R₁'はn-ブチル基を示す。

ただし、R₁およびR₂が水素原子であり、R₂'がn-ブチル基である場合を除く。)

で表される化合物(以下、式Iの化合物という)、およびその製造方法である。

(R₁、R₂およびR₂'は上記と同様の意義を示す)で表される化合物を得、これを酸化することとを特徴とする式I



I

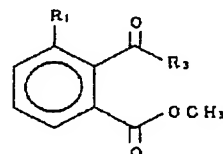
(式中、R₁は水素原子またはメトキシ基を示し、R₂がn-ブチル基のとき R₂'は水素原子を示し、R₂が水素原子のとき R₂'はn-ブチル基を示す。)で表されるフタリド誘導体の製造方法。

3.発明の詳細な説明

本発明は、プロスタグランジンF₂α阻害作用を有し、医薬品として有用な新規なフタリド誘導体に関するものである。

セリ科の植物センキュウ(*Cnidium officinale* MAKINO)の根茎である川芎(*Cnidii Rhizoma*)は、中枢抑制作用、筋弛緩作用、抗血栓作用等が知られており、漢方薬である温経湯、温清飲、竜胆湯

式Iの化合物は、式II



II

(式中、R₁は水素原子またはメトキシ基を示し、R₂はn-ブチル基を示す。)

で表される化合物を不斉還元試薬によって、還元することにより得ることができる。

原料となる式IIの化合物は、市販の無水フタル酸または無水3-メトキシフタル酸に有機溶媒中、アルキルカドミウム試薬を反応させることにより、2-バレリル安息香酸、3-メトキシ-2-バレリル安息香酸とし、さらにカルボキシ基をメチル化することにより得ることができる。使用する有機溶媒の具体例としては、無水ジエチルエーテル、無水テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンジエテングリコールジメチルエーテル等のエーテル類が挙げられる。また、アルキルカドミウ

ム試薬は、*n*-ブチルクロリド、*n*-ブチルブロミド、*n*-ブチルヨード等のハロゲン化アルキルに金属マグネシウムを反応させて得たグリニヤール試薬と塩化カドミウムを反応させることにより得ることができる。反応温度は室温から使用する溶媒の沸点程度まで加熱することが好ましい。

カルボキシル基をメチル化する場合は、アセトン、ジオキサン等の有機溶媒中、塩基の存在下、ヨウ化メチル、ジメチル硫酸等のメチル化剤を作用させることにより達成できる。使用する塩基の具体例としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、反応温度は、室温から使用する溶媒の沸点程度まで加熱することが好ましい。

以下に、式Ⅱの化合物の製造の具体例を示す。

具体例1

マグネシウム3.08gを容器に入れてアルゴン置換した後、室温で*n*-ブチルブロミド18.2mlの無水エーテル(150ml)溶液を滴下し、グリニヤール試薬を調製した。この溶液に水冷下、無水

を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 230-400メツシュ、約300g;径 6.5cm,長さ 20cm;酢酸エチル:*n*-ヘキサン=1:4:0.2kg/cm²)に付し、70mlずつ分取して10番目から20番目のフラクションを合併し、無色油状物質の2-バレリル安息香酸メチル6.49gを得た(収率71%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

2956, 2872, 1726, 1700,
1596, 1574, 1434, 1282,
1206, 1130, 1096, 1078,
968, 760, 708

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

0.94(3H, t, J=7.3Hz),
1.40(2H, tq, J=7.3, 7.3Hz),
1.72(2H, tt, J=7.3, 7.5Hz),
2.80(2H, t, J=7.5Hz),
7.35(1H, dd, J=1.5, 7.3Hz),

塩化カドミウム13.15gを少量ずつ加えた後、45分間加熱還流した。次いで、この溶液を室温にもどし無水エーテル350mlを加えた後、水冷下無水フタル酸10.0gを少量ずつ加えて室温で30分間攪拌し、さらに5時間加熱還流した。この反応液に水冷下10%塩酸を加え、エーテルで抽出(400ml×2)、エーテル層を10%水酸化ナトリウムで抽出(100ml)、水冷下5%塩酸で酸性とした後、さらにエーテルで抽出(400ml×2)、水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して、無色油状物質の2-バレリル安息香酸10.88gを得た(収率78%)。

次に、この2-バレリル安息香酸8.54gにジオキサン30mlおよび25%水酸化ナトリウム水溶液7.3mlを加えて溶解させた後、ジメチル硫酸4.32mlを滴下して室温で10分間攪拌し、さらに30分間加熱還流した。この反応液に水を加え、エーテルで抽出(300ml×2)、5%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して黄色油状物質

7.48

(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 7.3Hz),

7.56

(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 7.3Hz),

7.89(1H, dd, J=1.5, 7.3Hz)

マススペクトル:

M/Z(%) 220(2, M⁺),

189(7), 178(37),

163(100), 146(24),

135(5), 85(31),

83(46)

上記のようにして得た式Ⅱの化合物を不斉還元試薬によって還元することにより式Ⅰの化合物を得る。不斉還元試薬としては、光学活性ホスフィン-ロジウム錯体、修飾ニッケル、修飾水系化アルミニウムリチウム等が挙げられるが、さらに具体的に、光学活性ホスフィン-ロジウム錯体としては、[Rh((R,S)-BPPFOH)]ClO₄、[Rh(BPPM)Cl]等が挙げられ、修飾ニッケル

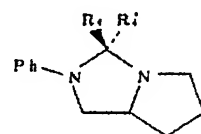
としては光学活性酒石酸と臭化ナトリウムで修飾したラネーニッケル触媒、光学活性酒石酸で修飾したニッケル・パラジウム・ケイソウ土触媒等が挙げられ、修飾水素化アルミニウムリチウムとしては水素化アルミニウムリチウムを(-)-N-メチルエフェドリン、(+)-N-メチルエフェドリン、(S)-2-(2,6-キシリジノメチル)ピロリジン、(R)-2-(2,6-キシリジノメチル)ピロリジン、S-(-)-2,2'-ジヒドロキシ-1,1'-ビナフチルまたはR-(+)-2,2'-ジヒドロキシ-1,1'-ビナフチル等で部分分解して修飾した還元剤等が挙げられる。

使用する溶媒としては、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類が挙げられ、反応温度は、-78℃以下に冷却することが適当である。

反応終了後は、フラツシユカラムクロマトグラフィー、再結晶等の一般的な精製手法により、式Iの化合物を得ることができる。カラムクロマトグラフィーの担体としては、シリカゲル等が挙げられ、溶出溶媒としては、酢酸エチル、n-ヘキサ


ン、クロロホルムまたはベンゼン等の有機溶媒を単独で、あるいはそれら2種以上の混合溶媒を用いることができる。また、再結晶の際の溶媒としては、上記と同様の溶媒を用いることができる。

また、式Iの化合物は、式III



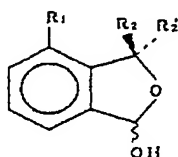
III

(R₁が  のときR₂'は水素原子を示し、

R₁が水素原子のときR₂'は  を示し、R₂は水素原子またはメトキシ基を示す。)

で表される化合物に塩基の存在下、n-ブチルアルデヒドを作用させ、さらに酸を作用させて、

式IV



IV

(R₁、R₂、R₂'は上記と同様の意義を示す)で表される化合物を得、これを酸化することによっても得ることができる。

原料となる式IIIの化合物は、ベンズアルデヒドまたはm-アニスアルデヒドに非水溶性の有機溶媒中、(S)-(+)-2-(アニリノメチル)ピロリジンまたは(R)-(-)-2-(アニリノメチル)ピロリジンを反応させることによつて得ることができる。使用する有機溶媒の具体例としては、脱水反応であるので、水が混在すると原料にもどってしまうため非水溶性の塩化メチレン、ベンゼン、クロロホルム等が挙げられる。反応温度は、室温から使用する溶媒の沸点程度まで加熱するのが好ましい。

反応終了後は、抽出、乾燥、溶媒除去、再結晶

等の通常用いられる一般的な精製手法により式IIIの化合物を得る。

以下に、式IIIの化合物の製造の具体例を示す。

具体例2

m-アニスアルデヒド2.0g、(S)-(+)-2-(アニリノメチル)ピロリジン2.59gおよび無水ベンゼン20ccを混合してアルゴン置換した後、連続的脱水を伴いながら3時間加熱還流した。この反応液の溶媒を減圧除去し、エーテルから再結晶して、無色針状晶の(-)-3-(3-メトキシフェニル)-2-フェニル-1,5,6,7-テトラヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール3.95gを得た(収率91%)。

比旋光度: $[\alpha]_D -9.81^\circ (c=0.7, \text{CHCl}_3)$
赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3032, 2964, 2940, 2880,
2820, 1602, 1504, 1482,
1454, 1368, 1356, 1312,
1278, 1232, 1186, 1136,
1108, 1042, 994, 942,

8 8 8, 7 7 8, 7 5 2, 6 8 8
 プロトン核磁気共鳴スペクトル
 (δ ppm in CDCl_3):

1.70 - 2.20 (4 H, m),
 2.78 (1 H, dd, $J = 18.9$ Hz),
 3.21 (1 H, dd, $J = 9.9$ Hz),
 3.33 (1 H, m),
 8.72 (1 H, dd, $J = 7.7$ Hz),
 3.76 (3 H, s), 3.89 (1 H, m),
 5.28 (1 H, s),
 6.45 (2 H, d, $J = 8$ Hz),
 6.65 (1 H, dd, $J = 7.7$ Hz),
 6.78 (1 H, dd, $J = 2.8$ Hz),
 6.88 (1 H, d, $J = 2$ Hz),
 6.91 (1 H, d, $J = 8$ Hz),
 7.12 (1 H, d, $J = 7$ Hz),
 7.18 (dd, $J = 8.8$ Hz)

マスペクトル:

M/Z (%) 294 (37, M⁺),
 225 (9), 189 (100),

の有機溶媒を単独で、あるいはそれら2種以上の混合溶媒を用いることができる。また、再結晶の際の溶媒としては、上記と同様の溶媒を用いることによって式IVの化合物を得る。

次に、この式IVの化合物を酸化する。使用する酸化剤の具体例としては、酸化剤、ビリジウムクロクロメート等が挙げられ、使用する溶媒の具体例としては水、メタノール、エタノール、塩化メチレン等が挙げられる。反応温度としては室温程度が好ましい。反応終了後は、フラツシユカラムクロマトグラフィー、再結晶等の一般的な精製手法により、式Iの化合物を得ることができる。カラムクロマトグラフィーの担体としては、シリカゲル等が挙げられ、溶出溶媒としては、酢酸エチル、*n*-ヘキサン、クロロホルムまたはベンゼン等の有機溶媒を単独で、あるいはそれら2種以上の混合溶媒を用いることができる。また、再結晶の際の溶媒としては、上記と同様の溶媒を用いることによって式Iの化合物を得る。

160 (11), 134 (17),
 77 (15)

上記のようにして得た式IIIの化合物を有機溶媒中、塩基の存在下、*n*-バレルアルデヒドを作用させる。使用する有機溶媒としては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類が挙げられ、塩基の具体例としては、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等が挙げられる。さらに、これに酸を作用させて式IVの化合物とする。酸の具体例としては希塩酸、希硝酸、希硫酸等の鉱酸が挙げられ、反応温度は、 -100°C ~ 室温程度が適当である。反応終了後は、フラツシユカラムクロマトグラフィー、再結晶等の一般的な精製手法により、式IVの化合物を得ることができる。カラムクロマトグラフィーの担体としては、シリカゲル等が挙げられ、溶出溶媒としては、酢酸エチル、*n*-ヘキサン、クロロホルムまたはベンゼン等

以下に式Iの化合物の製造の実施例を示す。

実施例1

水素化リチウムアルミニウム75mgをアルゴン置換し、無水エーテル3mlを加え10分間攪拌した後、室温で(-)-N-メチルエフエドリン368mgの無水エーテル(6ml)溶液を加え30分間攪拌し、次いでN-エチルアニリン0.52mlの無水エーテル(4ml)溶液を加えて1時間攪拌した。この溶液に -80°C で具体例Iで得た2-バレリル安息香酸メチル234mgの無水エーテル(5ml)溶液を滴下した後、 -80°C で3時間攪拌した。この反応液に -80°C で10%塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出(50ml \times 2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して茶色油状物質を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 230-400メツシユ、約75g; 径 3.5cm, 長さ 15cm; クロロホルム; 0.2kg/cm²)に付し、30mlずつ分取して9番目から13番目のフラクションを合併し、無色油状物質の(R)-(+)-3-ブチルフタリド

130 mgを得た(収率62%)。

比旋光度: $[\alpha]_D + 34.3^\circ (c = 1.5, \text{CHCl}_3)$

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

2956, 2932, 2864, 1764,
1614, 1468, 1346, 1284,
1212, 1114, 1062, 1014,
984, 918, 742, 694

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

0.91 (1H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$),
1.20 - 2.13 (6H, m),
5.48 (1H, dd, $J = 4.2, 7.8 \text{ Hz}$),
7.44 (1H, dd, $J = 1.0, 7.4 \text{ Hz}$),
7.52 (1H, dd, $J = 7.4, 7.6 \text{ Hz}$),
7.67
(1H, ddd, $J = 1.0, 7.6, 7.6 \text{ Hz}$),
7.93 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$)

マススペクトル:

M/Z (%) 190 (43, M⁺),
133 (100), 105 (89),

13番目のフラクションを合併し、無色油状物質
の(S)-(-)-3-ブチルフタリド18 mgを得た
(収率30%)。

比旋光度: $[\alpha]_D - 49.3^\circ (c = 0.4, \text{CHCl}_3)$

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

2956, 2932, 2864, 1764,
1614, 1468, 1346, 1284,
1212, 1114, 1062, 1014,
984, 918, 742, 694

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

0.91 (1H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$),
1.20 - 2.13 (6H, m),
5.48 (1H, dd, $J = 4.2, 7.8 \text{ Hz}$),
7.44 (1H, dd, $J = 1.0, 7.4 \text{ Hz}$),
7.52 (1H, dd, $J = 7.4, 7.6 \text{ Hz}$),
7.67
(1H, ddd, $J = 1.0, 7.6, 7.6 \text{ Hz}$),
7.93 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$)

77 (69)

実施例2

水素化リチウムアルミニウム39 mgをアルゴン
置換し、無水テトラヒドロフラン0.7 mlを加え
た後、0℃で無水エタノール14.5 mlを加え
30分間搅拌した後、S-(-)-2,2'-ジヒドロ
キシ-1,1'-ビナフチル300 mgの無水テトラヒ
ドロフラン(2 ml)溶液を加え室温で1時間搅拌し
た。この溶液を-80℃に冷却し、具体例1で得
た2-バレリル安息香酸メチル68 mgの無水テト
ラヒドロフラン(0.3 ml)溶液を滴下した後、
-80℃で2.5時間搅拌した。この反応液に
-80℃で2N塩酸を加えた後、エーテルで抽出
(50 ml × 2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシ
ウムで乾燥、溶媒を減圧除去して白色固体を得た。
これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリ
カゲル 230-400メツシユ, 約75 g; 径
3.5 cm, 長さ 15 cm; クロロホルム: 0.2
kg/cm²)に付し、30 mlずつ分取して9番目から

マススペクトル:

M/Z (%) 190 (43, M⁺),
133 (100), 105 (89),
77 (69)

実施例3

具体例2で得た(-)-3-(3-メトキシフェニル)
-2-フェニル-1,5,6,7-テトラヒドロ-3H-
ピロロ[1,2-c]イミダゾール1.0 gをアルゴン
置換し、無水エーテル10 mlを加えて溶解させた
後、室温で搅拌下1.6 M n-ブチルリチウム
2.13 mlを滴下し4時間搅拌した。この溶液を
-100℃に冷却した後、n-バレリアルデヒド
0.54 mlの無水エーテル(2 ml)溶液を滴下し、
さらに-100℃で2.5時間搅拌した。この反
応液に-100℃で飽和塩化アンモニウム溶液を
加え、エーテルで抽出(10 ml × 2)、エーテル層
に0℃で2%塩酸34 mlを加えて1時間搅拌した。
次いで、この反応液をエーテルで抽出(100 ml
× 2)、水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶

媒を減圧除去して黄色油状物質を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 230-400メツシユ、約160g;径4.5cm、長さ20cm;酢酸エチル:ベンゼン=1:5:0.2 kg/cm²)に付し、50mlずつ分取して10番目から14番目のフラクションを合併し、無色油状物質の(-)-3-ブチル-1-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-オキサインゲン250mgを得た(収率33%)。比旋光度: $[\alpha]_D - 35.5^\circ$ ($c = 0.7$, CHCl₃)。赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

3416, 2952, 2925, 2864,
1604, 1486, 1462, 1440,
1314, 1266, 1032, 1004,
936, 772

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

0.88, 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz),
1.10 - 1.55 (4H, m),
1.55 - 1.80 (1H, m),
1.90 - 2.15 (1H, m),

た後、水酸化ナトリウム230mgの水2ml-メタノール0.5ml溶液を室温に加え、さらに(-)-3-ブチル-1-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-オキサインゲン137mgのメタノール(2.8ml)溶液を加えて室温で1時間攪拌した。この反応液をセライト濾過し、さらに少量のメタノールおよび水で洗った後、濾液の溶媒を減圧除去し、次いで水冷下2N硫酸3mlを加え、エーテルで抽出(50ml×2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して黄色油状物質を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 230-400メツシユ、約100g;径3.5cm、長さ20cm;クロロホルム:0.2 kg/cm²)に付し、30mlずつ分取して5番目から10番目のフラクションを合併し、(-)-4-メトキシ-3-ブチルフタリド103mgを得た(収率76%)。

3.52, 3.58 (1H, d,
J = 8.3, 7.6 Hz, D₂O添加で消失),
3.82, 3.83 (3H, s),
5.22, 5.49
(1H, dd, J = 2.9, 7.8 Hz, m),
6.36, 6.46
(1H, d, J = 7.6 Hz, m),
6.82 (1H, d, J = 7.8 Hz),
7.00 (1H, d, J = 7.3 Hz),
7.30 (1H, dd, J = 7.3, 7.8 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 222 (44, M⁺),
205 (10), 204 (10),
175 (26), 166 (100),
161 (34), 135 (54),
121 (35), 107 (24),
91 (27), 79 (72),
77 (68), 65 (20),
43 (37)

次に、硝酸銀490mgを水1.3mlに溶解させ

比旋光度: $[\alpha]_D - 44.8^\circ$ ($c = 2.5$, CHCl₃)。赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

2948, 2920, 2856, 1770,
1612, 1492, 1466, 1436,
1320, 1274, 1168, 1114,
1092, 1040, 1006, 966,
914, 810, 754, 652

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

0.88 (3H, t, J = 6.8 Hz),
1.10 - 1.45 (4H, m),
1.57 - 1.83 (1H, m),
2.10 - 2.37 (1H, m),
3.97 (3H, s),
5.53 (1H, dd, J = 3.1, 7.6 Hz),
7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz),
7.38 (1H, d, J = 7.8 Hz),
7.56 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 220 (14, M⁺),

163(100), 135(20),
120(2), 107(2),
92(3), 77(6)

本発明の化合物はプロスタグランジンF₂α阻害作用を有し、医薬品として有用である。このことについて実験例を挙げて説明する。

実験例

ウイスター系雌性ラットの卵巢を摘出し、その約3週間後に子宮角を摘出した。各子宮角をマグナス管につるし、気泡を通じ25℃に保ったロツク・リンガー液に浸して、プロスタグランジンF₂αの添加による収縮をペンレコーダーで記録した。実施例1および3で得た化合物は最終濃度が $6 \times 10^{-6} \text{g/ml}$ となるようにエタノールに溶解し、プロスタグランジンF₂αを添加する3～5分前に添加した。その収縮の結果より実施例で得た化合物のプロスタグランジンF₂α阻害率を次式により算出した。

$$\text{阻害率} = \frac{A - B}{A} \times 100(\%)$$

A: 実施例で得た化合物を含まない場合の収縮度

B: 実施例で得た化合物添加の場合の収縮度

その結果、実施例1および3で得た化合物の阻害率は、それぞれ20.4%および29.7%であり、プロスタグランジンF₂α阻害作用が確認された。

本発明の化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は常法に従って製造される。錠剤は本発明の化合物をゼラチン、でん粉、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、滑石、アラビアゴム等の製剤学的賦

形剤と混合し賦形することにより製造され、カプセル剤は、本発明の化合物を不活性の製剤充填剤、もしくは希釈剤と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質ゼラチンカプセル等に充填することにより製造される。シロツブ剤、エリキシル剤は、本発明の化合物をショ糖等の甘味剤、メチルおよびプロピルパラベン類等の防腐剤、着色剤、調味剤、芳香剤、補助剤と混合して製造される。

非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、デキストロース水溶液、プロピレングリコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、アンプル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

特許出願人 株式会社 津村順天堂

代 表 者 津 村 昭



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)